

МАКРОРЕГУЛЯЦІЯ ГЛІКЕМІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ: АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ГЛІКЕМІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Герасименко С.В.

Харківський національний університет ім.В.Н.Каразіна

С позиций классических исследований в области гликемического гомеостаза рассмотрена гликолитическая функция печени, частота и характер гликемических реакций у 110 здоровых и у 85 лиц с отсутствием секреции инсулина; предложена универсальная классификация гликемических реакций. Показано значение гликолитической функции печени в механизмах регуляции гликемического гомеостаза.

Проведений контент-аналіз даних наукових досліджень щодо вивчення механізмів глікемії дозволяє акцентувати на результатах, які одержані окремими вченими [1 - 3]. Слід зауважити, що вказана проблема досліджувалася та частково висвітлена вченими — представниками різних наукових напрямків біології, фізіології, гігієни та медицини: загальної фізіології [1], фізіології ендокринної системи [2], біологічної хімії [4, 5], трофології [6] та гігієни харчування [1], клінічної ендокринології [3, 7]; новим наповненням останні роки характеризуються лабораторні технології (від методів оцінки глікемічного профілю до методів автоконтролю глікемії) оцінки глікемічного гомеостазу [8,9]. Такий міждисциплінарний характер публікацій щодо вивчення та оцінки механізмів глікемії підтверджує інтегральне значення вказаних механізмів для комплексної гігієнічної оцінки глікемічного гомеостазу як здорових, так і хворих на ювенільний діабет [7,10,11].

Мета дослідження

Вивчення були фізіологічні механізми глікемічних реакцій здорових та хворих на ювенільний діабет.

Задачі дослідження:

1. Проведення контент - аналізу публікацій щодо периферичного надходження глюкози за рахунок печінкового глікогену;
2. Вивчення частоти та характеру глікемічних реакцій у здорових осіб та у осіб з відсутністю секреції інсуліну;
3. Вивчення можливих варіантів та типів нормоглікемічних реакцій у здорових осіб
4. Опрацювання універсальної класифікаційної схеми глікемічних реакцій.

Матеріали та методи дослідження

Виконано проблемно-цільовий аналіз фахової літе-

ратури з питань вивчення механізмів формування та класифікації глікемічних реакцій (теоретична частина) та вивчення (експериментальна частина) частоти і характеру глікемічних реакцій серед здорових.

Для розробки системи оцінки механізму глікемії застосовано методи аналізу глікемічних реакцій здорових осіб та результати вивчення варіантів глікемічного профілю осіб з відсутністю секреції інсуліну (хворі на ЦДІ типу).

До групи хворих (фізіологічна модель відсутності базальної секреції інсуліну) віднесено 85 хворих на цукровий діабет I типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному та загальносоматичних відділеннях Харківської обласної клінічної лікарні та були комплексно обстежені впродовж 2002-2003 р. у обсягах виконання Національної програми "Цукровий діабет" [12] кафедрою факультетської терапії Харківського державного медичного університету (зав. проф. Хворостинка В.М) та одночасно, серед цих хворих проведена клініко-лабораторна верифікація.

Критерієм оцінки була наявність фізіологічної глікемічної реакції серед здорових, а серед осіб хворих на ЦД I типу - реакція на введення вранішнього інсуліну. У здорових осіб та серед осіб з відсутністю базальної секреції інсуліну глікемічні реакції проявлялися у зміні глікемії (зменшення або збільшення глікемії на вживання цукру - у здорових; зменшення або збільшення глікемії на введення вранішнього короткотермінового інсуліну), що пов'язували з вихідними значеннями глікемії натщесерце.

Матеріалом дослідження стали: опубліковані дані щодо глікемічного профілю здорових осіб (проведено контент-аналіз публікацій) та результати 220 глікемічних проб, які склали 85 глікемічних профілів хворих на ювенільний діабет (як групи порівняння з теоретичною відсутністю секреції інсуліну).

До групи здорових віднесені - 110 осіб-віком 19-20 років, які обстежені (визначення глікемії натщесер-

це та через 5-7 хв. після аліментарного навантаження 10 грамами цукру) впродовж 1996-1997 рр. з метою вивчення спрямованості нормоглікемічних реакцій. До цієї групи були відібрані особи без підвищеної ваги тіла, без обтяженої спадковості по цукровому діабету, не що не зловживають алкогольними напоями та без гепатобіліарної, сечостатевої та серцево-судинної патології. З цією метою використано ряд першоджерел про стан здоров'я (табл. 1), що дозволило із 623 комплексно обстежених відібрати лише 110 осіб для проведення цукрового навантаження

Обговорення результатів

Основи фізіологічного вивчення механізмів глікемії пов'язані з іменем видатного французького вченого Клода Бернара, який першим експериментально показав залежність між надходженням глюкози до кровеносного русла від нейро-рефлекторних факторів (подразнення дна IV шлуночка) та узагальнив ці закономірності при викладанні курсу лекцій [13].

Основоположник гігієнічної школи експериментального періоду розвитку гігієни Петтенкофер [14], фактично використовуючи фізіологічні підходи розвивав методологію та фізіологічне обґрунтування експериментальних досліджень.

В подальшому, саме експериментальні роботи К.Бернара, М.Сеченова -засновника прославленої фізіологічної школи, на сьогоднішній день реалізувалися у становленні фізіології ендокринної системи, у межах якої традиційно і вивчаються механізми вуглеводного обміну, як правило, при різноманітних фізіологічних та патологічних станах [3,5,7]. Сучасні уявлення про вуглеводний обмін, зокрема про шляхи надходження глюкози у кровеносне русло базуються на багаторічних фундаментальних дослідженнях Д.Таппермен та Х.Таппермен [2], якими доведено існування трьох шляхів (механізмів) надходження глюкози у кровеносне русло: 1) "не фізіологічний" - за рахунок ввнутрішньосудинного введення або введення глюкози іншим парентеральним способом; 2) традиційний - всмоктування глюкози через шлунково-кишковий тракт; 3) надходження глюкози за рахунок діяльності фізіологічного механізму "внутрішньої секреції" Г печінкою глюкози із глікогену.

Тобто, під останнім шляхом надходження глюкози, розуміється механізм гліколізу (який експериментально описав ще у кінці XIX ст. К.Бернар), а багатофакторність цього механізму з точки зору пускових та потенційних факторів і до сьогодні залишається мало вивченою, у тому числі і серед осіб з відсутньою базальною

Таблиця 1
Загальна характеристика обстежених здорових осіб

Джерела інформації про стан здоров'я здорових осіб контрольної групи	Стать	Всього приймали участь у відборі	Залишилось після відбору (осіб)	Кількість осіб, яким проведено цукрове навантаження
1. Лікарський консультативний висновок (ф. 086/о)	Ч	373	98	61
	Ж	250	113	49
2. Карта результатів комплексного медичного огляду	Ч	373	67	61
	Ж	250	58	49
3. Карта клініко-анамнестичного обстеження	и	373	61	61
	Ж	250	53	49
4. Поштовий опитувальник батьків	Ч	373	63	61
	Ж	250	49	49
Всього		623	110	110

ною секрецією інсуліну. Однак, саме вказаний (третій) шлях надходження глюкози у кров має надзвичайно важливе, а на думку автора теорії адекватного харчування А.М.Уголева-центральне положення у механізмах гомеостазу [15]. Так, саме цим вченим описана специфічно-динамічна дія їжі (СДД) у разі перехідних режимів: від голоду до насичення і навпаки [1,8, 15]; при цьому акцентується на взаємозв'язку між рівнем основного обміну та синхронністю перехідних станів [15], а у якості одного із основних проявів СДД їжі слугує підвищення рівня глікемії безпосередньо після приймання їжі та ще до початку всмоктування харчових речовин.

Таким чином, сучасні уявлення про СДД їжі серед здорових осіб ґрунтуються на активізації гліколізу [8]; крім того, саме це явище застосовується у сучасних технологіях фізіолого-гігієнічного обґрунтування раціонального харчування, зокрема у аспекті оцінки термогенного впливу їжі (СДД) [9]. Тобто, зменшення глікемії до початку всмоктування харчових речовин фізіологами та клініцистами-ендокринологами пояснюється різними фізіологічними механізмами: у першому випадку - за рахунок СДД їжі [1,8,9], у другому -випереджаючим надходженням інсуліну до портальної системи (посталіментарною глікемією) [2].

Звичайно, механізми глюкозо- та інсулінозабезпечення у здорових осіб характеризується низкою глікемічних реакцій, узагальнення яких дозволяє робити висновок про наявність двох основних варіантів: підвищення або зниження вмісту глюкози [1,8,15] у відповідь на СДД їжі. Аналогічно (підвищення або зниження показників глікемії) можуть розвиватися фізіологічні реакції серед осіб з відсутньою базальною секрецією інсуліну у разі фізіологічно адекватного екзогенного забезпечення інсуліном [2, 7]. Однак, у спеціальній

літературі відсутні дані досліджень та й обговорення концептуально важливого питання про вплив вихідного рівня глікемії осіб з відсутньою секрецією інсуліну на формування у них різних варіантів глікемічних реакцій [2]. Крім вказаного, як досить справедливо зазначається фахівцями [8, 16], не вивчена роль гліколізу на формування варіантів глікемічних реакцій як серед здорових осіб, так і серед осіб з порушенням базальної секреції інсуліну. Саме вказана проблема є центральною у наближенні позицій гігієністів (фізіологів) та клініцистів у поглядах на чинниково-наслідковий взаємозв'язок між явищами: гліколізу, СДД їжі та посталіментарної гіпоглікемії як серед здорових, так і серед осіб з порушеною базальною секрецією інсуліну.

Вивчені нами фундаментальні дослідження щодо проблеми глікемічних реакцій наводять фактичні дані без урахування результатів у перші 5-7-10 хвилин і при глюкозонових пробах [16], і при навантаженні цукром [7,16], та при інших пробах [1,16]. Тобто, рівень глікемії у перші 10 хвилин не вивчався, а фізіологічні механізми глікемії за рахунок СДД їжі [1,8, 15] та за рахунок випереджаючого надходження інсуліну до портальної системи (посталіментарною глікемією) [2, 7] не знайшли вичерпного пояснення з точки зору їх фізіологічного значення та у якості фізіолого - гігієнічного критерію оцінки глікемічних реакцій.

З використанням класичної схеми дворазового навантаження цукром показано, що у нормі, у дорослого після другого навантаження цукром досягний максимум глікемії нижче, ніж рівень глікемії при першому навантаженні (позитивний ефект Штауба-Трауготта). Саме тому дворазове навантаження цукром визнається у якості більш специфічної проби на цукровий діабет [17,18]. В той же час, проведення цієї проби передбачає її виконання впродовж 180 хв та відсутність контролю глікемії у перші 5-7-10 хв. після навантаження цукром, що не дає відповіді на питання про діагностичну значимість глікемічних реакцій у ранній період (5-7 хв.) але демонструє фізіологічний постулат (згідно з яким повторне подразнення підшлункової залози дає менш виразну глікемічну реакцію у здорових).

Саме цей ефект лежить у основі оцінки фізіологічності глікемічної реакції та діагностики цукрового діабету (негативний ефект Штауба-Трауготта) [17, 18]. Таким чином, існуючі класичні дослідження глікемічних реакцій у здорових та хворих на ЦД не відображають "глікогенолітичного резерву", наявності якого і є визначальною при діагностиці ЦД, а оцінка цього "резерву" можлива за умов аналізу глікемії на 5-7-10 хв.

Нами проведено аналіз результатів рівня глікемії здорових осіб до (натщесерце) та

через 5-7 хв. після вживання 15 г цукру. Як показано у табл. 2, нами одержані дані, згідно з якими середній рівень глікемії здорових натщесерце ($3,8 \pm 0,48$ ммоль/л) та через 5-7 хв після вживання 15 г цукру ($3,9 \pm 0,21$ ммоль/л) достовірно не відрізняється ($p > 0,05$). Виходячи із класифікації рівня глікемії ВООЗ нами проведена стратифікація обстежених по рівню глікемії натщесерце; частота глікемії понад 4,0 ммоль/л зареєстрована у $52,7 \pm 4,8\%$ здорових, глікемія у межах 3,0-4,0 ммоль/л зареєстрована у $31,8 \pm 4,4\%$, а нижче 3,0 ммоль/л - серед $15,5 \pm 3,4\%$ здорових осіб.

З метою детального аналізу фізіолого-гігієнічних варіантів глікемії відповідь на навантаження цукром вивчено компонентну характеристику нормоглікемії (ТЧСЖ) залежно від її вихідного рівня. Так, серед групи осіб з вихідними значеннями глікемії $4,9 \pm 0,12$ ммоль/л, через 5-7 хв. після вживання 15 г цукру зареєстровано достовірно ($p < 0,05$) зменшення глікемії, яка в середньому становить $4,1 \pm 0,13$ ммоль/л. Поряд з кількісною нами вивчена, також, якісна характеристика глікемічної реакції на вживання цукру, що дозволило зареєструвати у абсолютній більшості проб гомогенний варіант МСКл!.

Серед осіб з вихідними значеннями глікемії $3,7 \pm 0,11$ ммоль/л, через 5-7 хв після вживання 15 г цукру зареєстровано глікемію нарівні $3,9 \pm 0,19$ ммоль/л, за наявності варіантів гетерогенних глікемічних реакцій - МОК'!'!. Серед осіб з вихідними значеннями глікемії $2,4 \pm 0,14$ ммоль/л, через 5-7 хв після вживання 15 г цукру зареєстровано достовірно ($p < 0,05$) збільшення глікемії, яка в середньому становить $3,7 \pm 0,10$ ммоль/л за наявності варіантів гомогенних глікемічних реакцій - ЖЖТ.

Тобто, серед обстежених здорових через 5-7 хв після вживання 15 г цукру, залежно від вихідного рівня

Таблиця 2
Рівні глікемії у здорових осіб до та після вживання цукру

Розподіл здорових в залежності від рівня глікемії натщесерце	Число осіб	Середнє значення рівня глікемії		Достовірність різниці у рівнях глікемії	Характер глікемічної реакції
		натщесерце	через 5-7 хв		
1. Особи з рівнем глікемії понад 4 ммоль/л	58	$4,9 \pm 0,12$	$4,1 \pm 0,13$	$p < 0,05$	МОК ?
2. Особи з рівнем глікемії 3-4 ммоль/л	35	$3,7 \pm 0,11$	$3,9 \pm 0,19$	-	>ЮК ??
3. Особи з рівнем глікемії менше 3 ммоль/л	17	$2,4 \pm 0,14$	$3,7 \pm 0,10$	$p < 0,05$	НОІІ ?
Всього	110	$3,8 \pm 0,48$	$3,9 \pm 0,21$	-	-

НГ - показник варіантів динаміки рівня глікемії через 5-7 хв після вживання 15 г цукру

Таблиця 3

Клініко-фізіологічна класифікація глікемічних реакцій

Клініко-фізіологічні варіанти глікемічних реакцій	Вихідний рівень глікемії		
	Гіпо- глікемія	Нормо- глікемія	Гіпер- глікемія
Кінцевий рівень глікемії	Гіпоглікемія	'Сі Я,	'"оя,
	Нормоглікемія	'ОЯ*	
	Гіперглікемія	СК,	'оя,

*ОКі: Нормогіпоглікемічна реакція ?ОЯ?: Гіпфгіпоглікемічна реакція
 СК^ Гіпонормоглікемічна реакція 'СЖу Гіпернормоглікемічна реакція
 ОК?: Гіпогіперглікемічна реакція Нормогіперглікемічна реакція
 "СіК?: Гіпергіперглікемічна реакція

глікемії нами з'ясована наявність двох варіантів (гомогенний, гетерогенний) та чотирьох типів нормоглікемічних реакцій (гіпер-нормо, нормо-гіпер та нормо-гіпо, гіпо-нормо). Вказана закономірність дозволила обгрунтовано класифікувати глікемічні реакції (табл. 3).

Заданими вивчення глікемії 110 здорових вивчено варіаційний розподіл результатів вимірів рівня глюкози у периферичній крові до навантаження цукром (середньогрупове значення глікемії становить $M_n=3,8\pm0,48$ ммоль/л), який характеризується правостороннім зміщенням та коливанням значення глікемії у межах 2,1 x 5,5 ммоль/л. Однак, як видно з розподілу, глікемічні проби здорових містять, поряд з середніми значеннями і досить значну кількість значень верхньої та нижньої межі норми, тобто здорові характеризуються неоднорідними показниками глікемії.

Показники глікемії після проведення навантаження цукром у всіх пробах знаходилися у межах фізіологічної норми та в цілому достовірно не змінилися ($M_{\text{ц}}=3, < \text{Ш}$), 21 ммоль/л), але звертає на себе увагу менша варіаційність показників глікемії та спрямованість глікемічних реакцій, які в залежності від вихідного рівня

глікемії характеризувалися вищезазначеними типами.

Висновки

Таким чином, контент-аналіз сучасних досліджень механізмів формування глікемічного гомеостазу як серед здорових, так і серед хворих на ЦД і типу (як природна модель ушкодження секретії інсуліну), а також виконані нами експериментальні дослідження, поряд з можливістю уніфікації класифікаційних підходів до таксономії глікемічних реакцій дозволяють зробити наступні висновки:

цій дозволяють зробити наступні висновки:

1. Частота розподілу здорових у межах нормальних значень глікемії асиметрична та характеризується глікемією понад 4,0 ммоль/л у $52,7\pm4,8\%$ здорових, глікемія у межах 3,0-4,0 ммоль/л у $31,8\pm4,4\%$, а нижче 3,0 ммоль/л - серед $15,5\pm3,4\%$ здорових осіб;

2. Залежно від вихідного рівня глікемії нами з'ясована наявність двох варіантів: (гомогенний, гетерогенний) та чотирьох типів нормоглікемічних реакцій (гіпернормо, нормо-гіпер та нормо-гіпо, гіпо-нормо) у здорових осіб;

3. Підвищення або зниження вмісту глюкози на 5-7 хв після навантаження цукром може бути підтвердженням участі гліколітичної функції печінки у механізмах регуляції гомеостазу (гіпо-нормо глікемічні реакції).

4. Аліментарний фактор, як найбільш керований фізіологічний механізм адаптації та профілактичного впливу потребує подальшого гігієнічного та клініко-фізіологічного вивчення для наукового обгрунтування цільових програм первинної та вторинної алімен-

тарної профілактики.

Література

- Смоляр В.И. Рациональное питание. К.: Наукова думка, 199. 368 с.
- Геппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
- Балаболкии МИ. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
- Лейтес С.М. внепанкреатическая инсулиновая недостаточность и некоторые вопросы патологии обмена веществ при сахарном диабете. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М.: Медицина, 1960. С.191-220
- Березов Г.П., К'оровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник/Подред. АМН СССР С.С.Дебова. М.: Медицина, 1990. 228 с.
- Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофологии. Л.: Наука, 1991. 272с.
- Касаткина З.П. Сахарный диабет у детей. М.: Медицина, 1990. 272 с.
8. Смоляр В.И. Современная кощепция адекватного углеводного питания // Вопросы рационального гштапия. Вильшос, 1988. С. 116-117.
- Дунаевский Е.Л., Карпенко П.И. Специфически - динамическое действие смрых растительных продуктов // Физиология человека, 1989. № 1. 162-166 с.
- Патент №53481 А. Україна. Спосіб оцінки постгліюглікемічної гіперглікемії у хворих на ювенільний діабет / Кривонос* М.В., Герасименко С.В., Мілікідзе М.С., Шкляр С.П.
- Патент №53480 А, Україна. Спосіб оцінки нічної інсулінемії у хворих на ювенільний діабет ! Кривоносов М.В., Герасименко С.В., Мілікідзе М.С., Шкляр С.П
- Про затвердження Національної проірамі "Цукровий діабет". Указ Президента України №545 від 21.05.1999 р.
- Bernarci С. ЁссонззигіесііаБеТееиафІусофепеапітаіе. Рал5, 1877.254 р.
- Рейенкоіег М., Уоіі С. ЁлЬег сіііс 7.егxel2ипп£3У0г\$ап£е іп іЬіегкоргег ЁеіГіісшпц тіі Ёеі\$Нипсl коЬеЬугігаіегі оіеіт // Ёісі.Л873.-№1.-Р. 475-489. (нсм.)
15. Уголев А.М. Зволюция піїдеварения и принципы >волюции функций. Л.: Наука, 1985. 543 с.
- Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1968. 1060 с.
- 8іаиБ Н. //Хісііг.Кііп. Месі., 1921. №91. С.44 - 52
- Тгаіщой К. //Кііп. \У5сЬг., 1922. №1. С.892-897

Поступта в редколлегию 24.01.2006